

---

# La utilización de variables subrogadas en los ensayos clínicos

---

Joan Albert Arnaiz Gargallo

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital General Vall d'Hebron, Barcelona

## Introducción

---

Cuando el médico prescribe o administra un medicamento, el objetivo final puede ser curar o prevenir una enfermedad o alguna de sus complicaciones o secuelas, mejorar los síntomas de la enfermedad a corto o largo plazo o incrementar la supervivencia del enfermo<sup>1</sup>.

Para demostrar la eficacia del medicamento respecto a dichos objetivos se requiere la experimentación humana mediante ensayos clínicos que permitan asegurar, con una baja probabilidad de error, la existencia de un efecto sobre una serie de variables de interés y cuantificar, lo más aproximadamente posible, la magnitud y duración de ese efecto.

La importancia relativa de cada medida de la respuesta debe establecerse previamente en el protocolo del estudio, definiéndose cuál es la variable principal y cuáles las secundarias. Así, la variable principal de medida difiere según la etapa del desarrollo del producto, centrándose en la fase I en la tolerabilidad o la farmacocinética de la molécula, pasando por la fase II, en la que se persigue la obtención de un efecto farmacológico de la sustancia o el conocimiento de su mecanismo de acción, hasta llegar a los ensayos en fase III, en los que se evalúa la relación beneficio/riesgo del nuevo fármaco, en comparación con las alternativas disponibles, sobre una variable de relevancia clínica para el paciente y en condiciones lo más semejantes posible a las de la práctica clínica habitual.

En los abultados cuadernos de recogida de datos de muchos ensayos clínicos se registran innumerables datos procedentes de observaciones clínicas (exploración física, aparición o desaparición de las lesiones, síntomas referidos, acontecimientos relevantes como el número de episodios, brotes o ataques en un determinado tiempo), de variables fisiológicas obtenidas mediante pruebas de laboratorio

(determinaciones bioquímicas, recuentos hematológicos, pruebas histológicas o citológicas) y de otras muchas exploraciones complementarias. También se recogen las opiniones, el estado funcional y la calidad de vida del paciente (mediante cuestionarios y diferentes escalas) y del médico, el tratamiento preferido (en los ensayos cruzados), el uso de medicación de rescate y la aparición de efectos indeseados<sup>2</sup>. A menudo se utilizan variables de medida por el mero hecho de que están ahí, o porque otros las han usado anteriormente, o porque son de fácil medición, y no porque reflejen adecuadamente lo que se desea medir.

Las mediciones de las variables relevantes deben ser precisas, objetivas y reproducibles. Por ello se clasifican a menudo en variables duras, es decir, sensibles, reproducibles y poco sujetas a la subjetividad, y blandas. No obstante, en ocasiones proporciona más información sobre la enfermedad una variable blanda o subjetiva, como es cuantificar un síntoma en una escala, que una variable dura y objetiva, como es un parámetro de laboratorio, mal correlacionada con la respuesta clínica del paciente<sup>3</sup>.

La mortalidad (supervivencia global) es una variable simple, poco sujeta a subjetividad, en definitiva, dura. En algunas enfermedades, sin embargo, como en ciertos tipos de cáncer, hay variables como la supervivencia libre de enfermedad que traducen mejor la respuesta clínica a un tratamiento determinado, al no estar influidas por el posible efecto beneficioso de posteriores tratamientos de segunda o tercera línea<sup>4</sup>.

Nadie duda de la legitimidad de esa exhaustiva colección de información, cuyo análisis permitirá generar nuevas hipótesis. Pero en los estudios en fases avanzadas del desarrollo del fármaco, y en los ensayos con una orientación hacia el paciente, el objetivo es confirmar los efectos detectados en estudios previos, y la va-

riable principal debe ser una variable de medida clínica, fácil de determinar y de interpretar, sensible a las diferencias entre los tratamientos<sup>5</sup>, y que refleje, de manera inequívoca, el beneficio relevante para el paciente<sup>6</sup>.

La elección de una u otra variable principal condiciona el número de sujetos a incluir en el estudio y, consecuentemente, el coste y la duración del mismo. Como en el contexto de muchas enfermedades crónicas la eficacia y la eficiencia de las intervenciones terapéuticas sólo pueden evaluarse mediante proyectos muy prolongados y de elevado coste, el interés en hallar variables que permitan acortar y abaratar la investigación clínica ha ido en aumento. En este sentido, el uso de estrategias que permiten un tratamiento estadístico más eficiente de los datos, como son la transformación de variables, la utilización de variables continuas, la introducción del factor tiempo (área bajo la curva del efecto), las mediciones repetidas, las variables combinadas<sup>7,8</sup> (que permiten sumar o agregar la aparición de diferentes acontecimientos pero no diferencian la relevancia o gravedad de los mismos, e ignoran los que ocurren tras el primero, lo que impide analizar la incidencia de cada acontecimiento por separado), los índices combinados de respuesta que ponderan los valores por la importancia relativa de cada variable, o las variables subrogadas.

### **Características de las variables subrogadas**

Las *variables subrogadas*, también denominadas *sustitutas*, *indirectas* o *intermedias*, se eligen en lugar de otra (generalmente la variable clínica y denominada *variable primaria de interés*) porque están correlacionadas con ella, reflejan el efecto terapéutico, son más fáciles de medir y pueden obtenerse en circunstancias en las que aquélla no podría estudiarse o con un coste inferior (pues requieren menor tiempo de seguimiento y menor número de pacientes). La variable de interés principal en un estudio (por ejemplo, la mortalidad a los treinta días) puede ser, en el contexto de otro estudio, una variable intermedia, subrogada, representativa de otra de mayor interés, como es la mortalidad acumulada en un período de cinco años, sustituta así mismo de la supervivencia global<sup>9</sup>.

Basar la evidencia del beneficio terapéutico únicamente en las modificaciones de variables subrogadas comporta la dificultad de evaluar la relación beneficio/riesgo. La varia-

ble subrogada, en muchos casos, no tiene valor por sí sola, pero se le atribuye un beneficio que deberá compararse con el riesgo (desconocido a largo plazo) del tratamiento. La relación beneficio/riesgo puede estar sobreestimada porque el efecto clínico real derivado del efecto sobre la variable subrogada sea menor de lo esperable y no compense el riesgo de su administración. Además, la utilización de variables de medida inadecuadas puede dar al traste con los esfuerzos de la investigación e impedir el acceso de los pacientes a tratamientos verdaderamente eficaces, a la vez que se incorporan a la terapéutica medicamentos inútiles<sup>10</sup>.

Por ello, una variable subrogada debería cumplir los siguientes requisitos: ser fácilmente medible en todos los pacientes, ser biológicamente plausible, ser predictiva de la evolución de la enfermedad, y su modificación en respuesta a un tratamiento debería traducirse en un efecto sobre la variable clínica de interés<sup>11,12</sup>.

- La facilidad de medición, y la conveniencia de su utilización (por ser más frecuente que la variable clínica de interés o evaluable a más corto plazo) es el objeto básico de su utilización.

- La plausibilidad biológica o fisiopatológica requiere conocer bien los mecanismos de la enfermedad, pero debemos distinguir las variables que explican los mecanismos de producción de la enfermedad de las que medirán los beneficios clínicos de un tratamiento<sup>9</sup>. La utilidad de muchos marcadores y medidas de laboratorio estriba sobre todo en su uso como herramientas de evaluación de los pacientes individuales<sup>6</sup>, y no todos los parámetros útiles para la toma de decisiones clínicas son suficientemente fiables para ser utilizados como variables de medida en los ensayos clínicos. Los ejemplos de muchos marcadores tumorales (el antígeno carcinoembrionario<sup>4</sup> o el antígeno prostático específico, por ejemplo) evidencian una mala correlación con el tamaño del tumor o la supervivencia del paciente. A menudo, el fracaso al utilizar algunas variables subrogadas está provocado por nuestros incompletos conocimientos sobre los mecanismos fisiopatológicos.

- Aunque la existencia de estudios que muestren una correlación estadística cualitativa y cuantitativa entre la variable clínica y la subrogada es fundamental, no debe confundirse correlación estadística con prueba de causalidad<sup>13</sup>. Una relación determinista de

causalidad clásica entre la variable subrogada y la variable clínica es impensable en la mayoría de las situaciones biológicas. Las causas de muchas enfermedades no son ni únicas ni tienen una proximidad temporal con la aparición de la clínica, y en muchos casos son desconocidas. La evidencia más directa de correlación se obtiene a partir de los estudios prospectivos que evalúan los cambios en ambas variables (la clínica y su subrogada)<sup>14</sup>, en los que la asunción de causalidad dependerá del grado de sensibilidad y especificidad con que una variable subrogada pueda predecir el cambio en la variable clínica<sup>15</sup>. Los conocimientos fisiopatológicos, epidemiológicos y clínicos sobre la enfermedad en estudio tienden a aumentar con el paso del tiempo, y pueden obligar a reconsiderar relaciones causa-efecto que parecían inamovibles (como la relación secreción ácida-úlceras pépticas al describirse la infección por *Helicobacter pylori*).

– Pero, para que una variable se pueda considerar subrogada, su variación debe permitir explicar no sólo la patogenia sino también la respuesta terapéutica. Por ello, además de su correlación con la variable de interés (como ocurre con los factores de riesgo), es necesario que la modificación de estos factores en respuesta a un tratamiento se acompañe de un cambio en la variable clínica de interés, y pueda predecirse o estimarse el beneficio sobre ésta en función del beneficio obtenido en la subrogada<sup>13</sup>. La definición más restrictiva considera variable subrogada únicamente aquella que pueda captar todo el efecto de una intervención terapéutica, es decir, que pueda sustituir a la verdadera<sup>11</sup>, exigiendo que la prueba de la hipótesis nula al comparar el efecto de los tratamientos sobre la variable subrogada se corresponda con la prueba de hipótesis usando la variable clínica de interés. Hallar una sustituta perfecta es poco menos que imposible, por lo cual, la mejor solución es desarrollar un modelo estadístico que se ajuste parcialmente a los datos obtenidos<sup>13</sup>. Se desprende de este requisito que la utilidad y validez de una variable depende de la capacidad de detectar diferencias entre tratamientos y está en función de qué intervenciones terapéuticas comparemos. Una variable subrogada válida para un fármaco con un mecanismo de acción puede no serlo para otro que actúa mediante un mecanismo diferente. En ocasiones, estos mecanismos son desconocidos.

## Limitaciones en la utilización de variables subrogadas

La historia de la terapéutica está repleta de errores en la elección de variables subrogadas. Éstos se producen por diferentes motivos<sup>15,16</sup>:

– Cuando la relación entre la variable subrogada y el acontecimiento clínico no es de causalidad (no se relaciona con el proceso fisiopatológico de la enfermedad), sino que es sólo coincidente o se correlaciona con un tercer factor y se asume una relación causa-efecto sin haberse demostrado.

– Cuando el tratamiento afecta únicamente a uno de los diferentes mecanismos causantes de la enfermedad, aquél con el que se relaciona la variable subrogada, sin modificar otras vías fisiopatológicas.

– Cuando el efecto sobre la variable subrogada es de intensidad o duración insuficiente para afectar a la variable clínica verdadera.

La reducción del tamaño del tumor (denominada respuesta completa o parcial), variable que se utiliza en los estudios no comparativos en fase II para evaluar quimioterápicos antineoplásicos, muestra, en la mayoría de casos, escasa correlación con la supervivencia del paciente, debido probablemente a la poca trascendencia de una reducción parcial del tumor y a la toxicidad del tratamiento que afecta de manera negativa a la supervivencia. Es, pues, una mala variable subrogada, a pesar de su indudable utilidad en la selección de productos con buena actividad antitumoral.

– Cuando la variable subrogada mide únicamente uno de los efectos del tratamiento, sobre todo cuando éste actúa mediante un mecanismo desconocido y produce otros efectos que no afectan a la evolución de la enfermedad o bien resultan indeseados. Así, junto a los beneficios clínicos resultantes de la intervención, existe el riesgo de sus efectos adversos que pueden contrarrestar el efecto de aquéllos, produciendo un resultado neto global neutro o, incluso, negativo.

Las evidencias epidemiológicas que asocian la hipertensión con un aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular e ictus son incuestionables. Sin embargo, el beneficio terapéutico de los antihipertensivos sobre la morbimortalidad cardiovascular no puede extrapolarse directamente de su eficacia sobre una variable subrogada como es la determinación de la presión arterial. Algunos grupos de fármacos (diuréticos o bloqueadores beta-adrenérgicos) han demostrado mejoras en la supervivencia

de los pacientes tratados, mientras que otros o no lo han demostrado o hay datos que sugieren un efecto negativo mediante mecanismos de acción mal conocidos que contrarrestarían el beneficio obtenido por la reducción de la presión<sup>17</sup>.

En ocasiones, los conocimientos sobre la enfermedad o el fármaco son insuficientes para conocer el porqué de estos errores.

Determinar la validez y fiabilidad de una variable subrogada es una tarea difícil<sup>6</sup> y presenta muchas limitaciones. El criterio de validación más importante sería demostrar estrictamente que el efecto del tratamiento sobre la variable clínica, ajustado por la variable subrogada es igual a cero<sup>18</sup>. Si el efecto del tratamiento es significativo, podemos rechazar la hipótesis nula y descartar la variable. Sin embargo, la ausencia de significación estadística no constituye una prueba de aceptación de la hipótesis nula y de validación de la variable subrogada. En la práctica, no es probable que una condición tan restrictiva se cumpla. Es improbable que una sola variable subrogada recoja todos los efectos de un tratamiento sobre la evolución del paciente, e incluso aceptando la existencia de esa variable perfecta, el error de la medida de la misma haría que apareciese como incompleta<sup>10</sup>. Aunque hay autores que entienden que es más fácil aplicar el criterio de relación cualitativa entre la subrogada y la verdadera que exigir información cuantitativa<sup>11</sup>, otros creen más realista esperar que la variable subrogada explique sólo una parte sustancial del efecto terapéutico sobre la variable clínica<sup>19</sup>, y proponen como alternativa estimar esta proporción del efecto. La selección arbitraria de un modelo estadístico adecuado a cada variable y con poder estadístico suficiente será la que determinará el grado de validación. Pero los estimadores de la proporción del efecto terapéutico que puede explicarse mediante la subrogada adolecen de insuficiente poder estadístico (intervalos de confianza muy amplios)<sup>18,19</sup> cuando el efecto del tratamiento sobre la variable subrogada es pequeño y su variabilidad es grande, siendo necesarios ensayos con muchos pacientes, o de larga duración o técnicas de metaanálisis para observar efectos terapéuticos de suficiente magnitud y escasa variabilidad que permitan una estimación precisa.

Otras limitaciones se deben a que los estudios que permiten validar las variables subrogadas a menudo utilizan esa misma variable como criterio de inclusión, por lo que los resul-

tados proceden de una distribución truncada de los valores e impiden la extrapolación a valores por fuera de los márgenes estudiados<sup>9</sup>. Y no debe olvidarse que la validación de una variable subrogada sólo lo será en referencia a un determinado mecanismo de acción, y la extrapolación podrá considerarse válida sólo para otros tratamientos que produzcan su efecto a través de los mismos mecanismos terapéuticos<sup>18</sup>.

Boissel y cols.<sup>13</sup>, en sus recomendaciones para validar variables subrogadas, admiten la imposibilidad de validar una variable si no existen suficientes datos epidemiológicos, conocimiento de la fisiopatología del proceso y del mecanismo de acción del fármaco y resultados de ensayos comparativos con variables clínicas. La complejidad de los procesos fisiopatológicos y la pluralidad de los mecanismos de acción de los medicamentos hace que la validación de una variable subrogada no pueda basarse únicamente en la estimación estadística de la proporción del efecto terapéutico explicable, ya que, en último término, será la experiencia acumulada en la utilización de una determinada variable la que acabará validando o no a dicha variable.

### **Ejemplos de variables subrogadas**

La utilización de variables subrogadas no es nada nuevo. Las agencias reguladoras han aprobado fármacos que reducen el colesterol y los triglicéridos sin alterar la supervivencia, que disminuyen la presión arterial sin que reduzcan la incidencia de ictus, que aumentan la densidad ósea sin evidencia de reducción en el número de fracturas, que disminuyen el número de latidos ventriculares prematuros sin mejorar la mortalidad y que reducen el tamaño del tumor pero no alargan la supervivencia del paciente<sup>16</sup>. En ocasiones, una supuesta variable subrogada utilizada de forma reiterada a lo largo del desarrollo de un medicamento en una determinada enfermedad, se ha revelado con el paso del tiempo como una variable no válida. La ansiedad por conocer en poco tiempo si un tratamiento es beneficioso o no, ha llevado a la aceptación de algunas variables de laboratorio, fuertemente correlacionadas con el pronóstico clínico, como verdaderas variables subrogadas y a su amplia utilización en la investigación clínica. No obstante, la relajación/falta de cumplimiento de los criterios que definen una buena variable subrogada lleva a que difícilmente se

pueda inferir de los resultados obtenidos el beneficio clínico real<sup>20</sup>.

### **Síndrome de inmunodeficiencia adquirida**

En los últimos años, la epidemia del SIDA y la urgencia que se percibe en las sociedades occidentales en hallar tratamientos eficaces en esta enfermedad, ha impulsado la utilización sistemática de variables subrogadas en el desarrollo de medicamentos eficaces frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Durante muchos años el recuento de los linfocitos CD4 se consideró como la mejor variable subrogada en el estudio de la terapéutica contra el SIDA. Con la publicación de posteriores estudios se empezó a cuestionar la bondad de esa elección<sup>21,22</sup>. Estudios realizados para evaluar la validez del recuento de linfocitos CD4 como variable subrogada mostraron una gran correlación entre este marcador y el riesgo de progresión a SIDA en el ensayo ACTG 019, lo que corroboraba la validez del marcador como factor pronóstico<sup>23</sup>; sin embargo, para cumplir los requisitos de variable subrogada para evaluar el tratamiento antirretrovírico, el recuento de CD4 debería poder explicar el efecto del fármaco sobre la progresión clínica, lo cual no ocurría más que parcialmente. Tras publicarse los resultados del estudio *Concorde*, que mostraban, a largo plazo, una relación inversa entre los recuentos de linfocitos CD4 y la supervivencia, el uso de los CD4 como variable subrogada ha pasado a un segundo plano. Hoy se sabe que los cambios en dicha cifra sólo explican un pequeño porcentaje del beneficio que proporciona el tratamiento antirretroviral, y que el recuento de viriones circulantes en sangre mediante pruebas de amplificación genética es, por ahora, el mejor método para valorar el grado de respuesta al tratamiento<sup>24</sup>.

Actualmente, con la mejora de las técnicas diagnósticas y la aparición de fármacos más activos, se acepta la carga viral del VIH como variable subrogada de la evolución de la infección por el VIH. La controversia ha aparecido de nuevo por lo que supone la no existencia de estudios con variables clínicas a largo plazo, y la posible limitación como marcador de la eficacia de combinaciones de fármacos que incluyan al menos un inhibidor de la proteasa<sup>12,25,26</sup>. Los estudios de larga duración resolverán si las recomendaciones actuales sobre la utilización de la carga viral como marcador de respuesta terapéutica se pueden mantener a más largo plazo. Mientras tanto, la

progresión clínica y la mortalidad deberán seguir siendo los parámetros de medida del efecto de los tratamientos.

### **Enfermedades cardiovasculares**

Vale la pena aprender de la experiencia en otros campos de la terapéutica. La eficacia clínica de algunos medicamentos en otras enfermedades que conllevan un riesgo alto de muerte –infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca– se ha beneficiado de la realización de grandes estudios que han evaluado el efecto de diferentes fármacos, cuyos efectos sobre variables angiográficas o hemodinámicas ya se conocían, sobre la mortalidad, proporcionando evidencia suficiente para su utilización general. En otros casos ha sido posible detener el desarrollo clínico de algunas de estas moléculas al observarse que no sólo no reducían la mortalidad en los pacientes tratados, sino que incluso podían aumentarla.

La utilización de la extrasistolia ventricular como una variable subrogada de la mortalidad atribuible a causas cardiovasculares es un ejemplo. Las arritmias ventriculares se asocian a un incremento de la mortalidad en pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio. La hipótesis de que el tratamiento farmacológico de las mismas se relacionaría con una disminución de la tasa de mortalidad se vino abajo con los resultados del ensayo *CAST*, que pusieron de manifiesto un incremento de la mortalidad en los pacientes que habían sobrevivido a un infarto y que tenían extrasístoles ventriculares y que fueron tratados con los antiarrítmicos encainida, flecainida y moricizina en comparación con los que recibieron placebo<sup>27-29</sup>. Algo parecido se constató con el d-sotalol en el ensayo *SWORD*<sup>30</sup>. Las actuales recomendaciones sobre antiarrítmicos del Comité de Especialidades de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos recogen la imposibilidad de extrapolar el efecto terapéutico de una a otra variable de medida y hacen énfasis en supeditar los resultados de eficacia a los datos de seguridad.

Flosequinan, milrinona e ibopamina, fármacos que habían mostrado una mejora de la tolerabilidad al ejercicio en pruebas de esfuerzo, en pacientes con insuficiencia cardíaca, han visto cómo los resultados de estudios a largo plazo que evaluaban la mortalidad<sup>31,32</sup> demostraban efectos negativos sobre la supervivencia de los pacientes y han obligado a su retirada del mercado o a una restricción en las indicaciones.

## Repercusión en el registro de medicamentos

Las agencias reguladoras, en su doble empeño de promover la salud pública y la libre circulación de medicamentos, facilitando el acceso de los ciudadanos a las novedades terapéuticas, y utilizando metodología correcta que permita obtener suficiente evidencia de eficacia de los mismos, han unificado criterios para permitir, en algunos casos, el registro de nuevas moléculas basado en resultados de variables no clínicas. Esta actitud pragmática no debería interpretarse como una relajación o devaluación de las exigencias metodológicas, sino como un estímulo que permita financiar la investigación posterior. Hay situaciones, como en enfermedades graves que carecen de tratamiento, en las que puede ser correcto o menos arriesgado basarse en las variables subrogadas para el registro de medicamentos, sobre todo si existe el compromiso de la posterior realización de estudios con variables clínicas<sup>16</sup>. Esta es la base de los llamados *procedimientos acelerados* o la *aprobación condicional*. Pero, en las enfermedades con tratamiento subóptimo, el acceso al mercado de nuevos fármacos únicamente con datos preliminares de eficacia puede producir un efecto negativo sobre la investigación clínica, por lo que supone de inmediata aceptación de éstos por la comunidad como tratamiento de referencia y la dificultad que entraña el diseño de futuros ensayos que sean a la vez metodológicamente correctos y éticamente aceptables por la comunidad científica y los pacientes, y respondan a las preguntas de verdadera importancia. La responsabilidad de las agencias reguladoras exige independencia, rigor y una actitud prudente.

Incluso los ensayos clínicos mejor realizados, con variables clínicas, están sujetos a controversias relativas a la interpretación de los resultados y a su aplicabilidad a la población general<sup>10</sup>. ¿Cómo basar entonces las decisiones terapéuticas en modificaciones a corto plazo de variables supuestamente correlacionadas con la eficacia clínica, en un pequeño número de pacientes? ¿Cómo comparar, a largo plazo, un beneficio virtual con unos riesgos desconocidos?

La urgencia de las empresas farmacéuticas en registrar los nuevos fármacos no debe usar como excusa la demanda, confundida en ocasiones con necesidad, de los nuevos productos, producida por una creciente –y falsa– autonomía de los pacientes, cuyos derechos co-

mo ciudadanos parecen haber sido sustituidos en nuestro medio por los derechos del consumidor.

Es responsabilidad también de los investigadores clínicos y de las autoridades sanitarias conseguir un equilibrio de intereses y una mayor complementariedad de los ensayos orientados al fármaco y los orientados a la enfermedad. Se necesitan más estudios cuyo objetivo sea conocer y tratar de manera global las enfermedades y menos ensayos encaminados a lanzar moléculas con la intención de arañar una fracción del mercado.

## Conclusiones

El loable objetivo de responder con un menor tiempo y un menor coste a las cuestiones de relevancia clínica requeriría la cuidadosa elección de una buena variable subrogada. Pero en la práctica es muy difícil validar las variables, y los modelos estadísticos son sólo eso, modelos<sup>13</sup>, que requieren conocer sus limitaciones metodológicas y precaución en el análisis del grado de validez de una variable subrogada<sup>6</sup>. Por ello es imprescindible profundizar previamente en el desarrollo de estudios epidemiológicos y fisiopatológicos bien realizados, destinados a seleccionar las variables de medida que reflejen mejor el efecto terapéutico. El conocimiento insuficiente de los mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades conlleva a menudo la utilización de variables subrogadas inadecuadas para medir el efecto de un tratamiento, lo cual puede conducir a la aprobación, comercialización y utilización de tratamientos para los que no se ha establecido aún la relación entre su eficacia y su seguridad<sup>4,33</sup>.

Los cambios en muchas variables subrogadas no representan por sí mismos un beneficio clínico para el paciente, pero se cree que se correlacionan con y conducen a un beneficio clínico<sup>16</sup>. Hasta que ello no se haya demostrado en estudios a largo plazo, la prudencia, imposible de exigir a la prensa, a las manipulables organizaciones de consumidores o a quienes especulan con los valores bursátiles de las compañías farmacéuticas, debería guiar las actitudes de investigadores, clínicos, agencias reguladoras y autoridades sanitarias. La ingenuidad en la aceptación prematura de una variable subrogada inadecuada puede malograr los enormes esfuerzos invertidos en la investigación<sup>6</sup>.

Aunque en las fases tempranas de la investigación clínica las variables subrogadas son



fundamentales para tomar decisiones sobre el desarrollo posterior, debe exigirse que los ensayos clínicos en fase III, denominados “fundamentales” y que justificarán su autorización sanitaria, se sustenten, siempre que sea posible, y excepto en las circunstancias –excepcionales– en que la variable subrogada haya sido establecida rigurosamente<sup>13,15</sup>, en la demostración de cambios en variables “duras”, como pueden ser la mortalidad o la incidencia acumulada de acontecimientos de relevancia clínica que reflejen de manera tangible e inequívoca el beneficio para el paciente.

De todos modos, se deben incluir también mediciones de variables subrogadas en estos ensayos clínicos que permitan, secundariamente, realizar pruebas de validación<sup>18</sup>. A pesar de las limitaciones prácticas y de la dificultad de hallar sustitutas adecuadas, la búsqueda de estas variables ayuda a estudiar y comprender mejor los procesos biológicos subyacentes y los mecanismos terapéuticos<sup>6,9</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Bakke OM, Carné X, García-Alonso F. Ensayos clínicos con medicamentos. Barcelona: Mosby/Doyma Libros, 1994.
- Pocock SJ. Clinical trials: a practical approach. Chichester: John Wiley & Sons Ltd., 1983.
- Spilker B. Guide to clinical trials. New York: Raven Press, 1991.
- Ellenberg SS, Hamilton JM. Surrogate endpoints in clinical trials: Cancer. *Stat Med* 1989; 8: 405-13.
- Neaton JD, Wentworth DN, Rhame F, Hogan C, Abrams DI, Deyton L, for the Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA). Considerations in choice of a clinical endpoint for AIDS clinical trials. *Stat Med* 1994; 13: 2107-25.
- DeGruttola V, Fleming T, Lin DY, Coombs R. Validating surrogate markers-Are we being naive? *J Infect Dis* 1997; 175: 237-46.
- Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 1994; 308: 81-106.
- Braunwald E, Cannon CP, McCabe CH. An approach to evaluating thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. The “unsatisfactory outcome” end point. *Circulation* 1992; 86: 683-686.
- Wittes J, Lakatos E, Probstfield J. Surrogate endpoints in clinical trials: Cardiovascular diseases. *Stat Med* 1989; 8: 415-425.
- Lagakos SW. Surrogate markers in AIDS clinical trials: conceptual basis, validation and uncertainties. *Clin Infect Dis* 1993; 16 (Suppl 1): S22-S25.
- Prentice RL. Surrogate endpoints in clinical trials: Definition and operational criteria. *Stat Med* 1989; 8: 431-440.
- Deyton L. Importance of surrogate markers in evaluation of antiviral therapy for HIV infection. *JAMA* 1996; 276: 159-160.
- Boissel JP, Collet JP, Moleur P, Haugh M. Surrogate endpoints: a basis for a rational approach. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 43: 235-244.
- Fleming TR. Surrogate markers in AIDS and cancer trials. *Stat Med* 1994; 13: 1423-1435.
- Fleming TR, DeMets DL. Surrogate end points in clinical trials: are we being misled? *Ann Intern Med* 1996; 125: 605-613.
- Temple R. Trends in pharmaceutical development. *Drug Inf J* 1993; 27: 355-366.
- Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepsell TD, Weiss NS, Heckbert SR, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997; 277: 739-745.
- Freedman LS, Graubard BI, Schatzkin A. Statistical validation of intermediate endpoints for chronic diseases. *Stat Med* 1992; 11: 167-178.
- Lin DY, Fleming TR, DeGruttola V. Estimating the proportion of treatment effect explained by a surrogate marker. *Stat Med* 1997; 16: 1515-1527.
- Prentice RL. Opportunities for enhancing efficiency and reducing cost in large scale disease prevention trials: a statistical perspective. *Stat Med* 1990; 9: 161-172.
- Ellenberg SS. Surrogate end points in clinical trials -getting closer to identifying markers for survival in AIDS. *Br Med J* 1991; 302: 63-64.
- Jacobson MA, Bacchetti P, Kolokathis A, Chaisson RE, Szabo S, Polsky B, et al. Surrogate markers for patients with AIDS and AIDS related complex treated with zidovudine. *Br Med J* 1991; 302: 73-78.
- Choi S, Lagakos SW, Schooley RT, Volberding PA. CD4+ lymphocytes are an incomplete surrogate marker for clinical progression in persons with asymptomatic HIV infection taking zidovudine. *Ann Intern Med* 1993; 118: 674-680.
- Soriano V, Leal M. Tratamiento frente al virus de la inmunodeficiencia humana en función de la carga viral: ¿sí o no?. *Med Clí (Barc)* 1996; 107: 498-499.
- Levy JA. Surrogate markers in AIDS research. Is there truth in numbers? *JAMA* 1996; 276: 161-162.
- Cohen J. AIDS trials ethics questioned. *Science* 1997; 276: 520-523.
- The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321: 406-412.

28. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, barker AH et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. *N Engl J Med* 1991; 324: 781-788.
29. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators. Effect of antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 227-233.
30. Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, Friedman PL, MacNeil DJ, Pauls JF et al. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. *Lancet* 1996; 348: 7-12.
31. Hampton JR, van Vedhuisen DJ, Kleber FX, Cowley AJ, Ardia A, Block P, et al. Randomised study of effect of ibopamine on survival in patients with advanced severe heart failure. *Lancet* 1997; 349: 971-977.
32. Packer M, Carver JR, Rodehoffer RJ, Ivanhoe RJ, DiBianco R, Zeldis SM, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 1991; 325: 1468-1475.
33. Ray WA, Griffin MR, Avorn J. Evaluating drugs after their approval for clinical use. *N Engl J Med* 1993; 329: 2029-2032.

## DISCUSIÓN

V. MORENO: Estoy de acuerdo con la mayoría de comentarios que has hecho, pero creo que habría que resaltar la necesidad de promover estudios orientados a la búsqueda de buenas variables subrogadas. En quimio-prevenición del cáncer, por ejemplo, si se usan como objetivo variables duras como la aparición de neoplasia, la necesidad de un seguimiento de los pacientes durante quince o más años prácticamente imposibilita la realización de este tipo de estudios. Por ello, tanto en cáncer como en otras enfermedades, considero que debe hacerse un esfuerzo muy importante para la obtención de buenas variables subrogadas.

J.M. MIRÓ: Creo que los que diseñan ensayos clínicos en los que se utilizan variables subrogadas deberían especificar en el protocolo tanto las ventajas, como pueden ser el ahorro de tiempo y el menor coste económico, como las limitaciones específicas de dichas variables subrogadas, de manera que los resultados se interpretasen con la prudencia correspondiente.

J.A. ARNAIZ: Existen ejemplos como los ensayos clínicos para el tratamiento del sida, en los que una variable subrogada inicialmente empleada, la determinación de linfocitos CD4, a partir de 1993 ha sido relegada por demostrarse su mala o incluso inversa correlación con las variables clínicas de la enfermedad (por ejemplo, el estudio *Concorde*). Aunque los trabajos actuales demuestran que a corto plazo la carga viral es una variable mucho más fiable para evaluar la eficacia de los nuevos fármacos antirretrovirales, no sabemos si de aquí a unos años, tras el tratamiento a largo plazo, un nuevo estudio pueda demostrar que esta variable subrogada no se correlaciona con la evolución de la enfermedad.

E. GUALLAR: A pesar de estar de acuerdo con gran parte de los aspectos presentados sobre las variables subrogadas, desde mi experiencia, principalmente en estudios cardiovasculares, aprecio cierta contradicción interna en la propia definición. A mi modo de ver, si se ha realizado un ensayo clínico en un grupo determinado de pacientes y se ha comprobado que el fármaco es eficaz sobre la variable final que nos interesa, empieza a dejar de tener sentido la variable subrogada, a no ser que sea con otro fármaco o en un grupo muy especial de pacientes. Por tanto, mi pregunta sería ¿en qué situaciones realmente se pueden utilizar variables subrogadas, excluyendo los estudios en los que es consecuencia de la presión ejercida por los propios pacientes?

J.A. ARNAIZ: Siguiendo con el ejemplo de las enfermedades cardiovasculares, una vez se ha demostrado la eficacia del primer IECA en la insuficiencia cardiaca con una reducción significativa de la mortalidad de los pacientes, se podría asumir -todo ello discutible en mayor o menor grado- que el resto de IECA también son eficaces, por lo que podrían aceptarse estudios que analizaran únicamente su efecto sobre variables hemodinámicas. A pesar de ello, esto no está tan claro, a partir del momento en que se siguen realizando grandes estudios a largo plazo con los nuevos IECA y con los nuevos antagonistas del receptor de la angiotensina.

F. GARCÍA-ALONSO: En relación con el tema que acabas de introducir sobre el efecto de clase de los medicamentos, me gustaría plantear el ejemplo siguiente: por un lado disponemos de información sobre una "estatina" que además de presentar eficacia clínica a través de variables subrogadas, como colesterol y lipoproteínas, ha evidenciado disminuir la mortalidad cardiovascular y la mortalidad



global en pacientes con colesterol elevado; por otro lado, una segunda “estatina”, con la que no se ha realizado ningún estudio de mortalidad, sabemos que es mucho más eficaz que la primera al analizar las mismas variables subrogadas. ¿Qué fármaco prescribirías a tus pacientes?

J.A. ARNAIZ: Ante este supuesto preferiría recetar la estatina que ha mostrado eficacia terapéutica, aunque fuese en pacientes escoce-ses de alto riesgo, en lugar de otra estatina

muy potente y con una magnífica relación dosis-efecto pero que pudiera provocar hepatotoxicidad, por ejemplo, con una frecuencia superior. En la circunstancia de disponer únicamente de datos sobre variables subrogadas y de estudios con una muestra insuficiente para conocer los efectos indeseados, la valoración de la relación beneficio-riesgo del fármaco llevaría a decidirme por el compuesto con resultados obtenidos sobre variables duras.